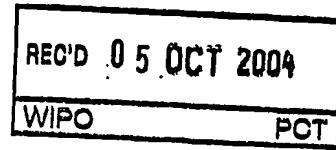


550 PCT.

UTPWI 65047  
Mod. C.E. - 1-4-7



# Ministero delle Attività Produttive

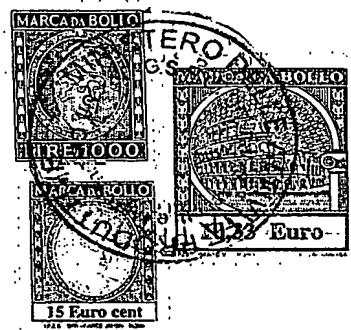
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

EP/04/6507

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
Invenzione Industriale N° MI2003 A 001313 del 27.06.2003



Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

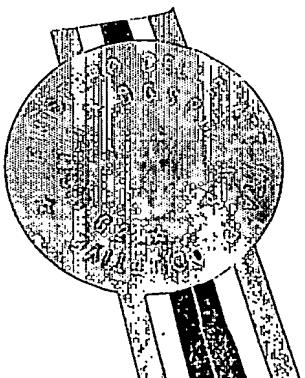
2 AGO. 2004

Roma, li .....

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IL FUNZIONARIO

Ing. DI CARLO



BEST AVAILABLE COPY



## RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2003A 001313

REG. A

DATA DI DEPOSITO

27/06/2004

NUMERO BREVETTO

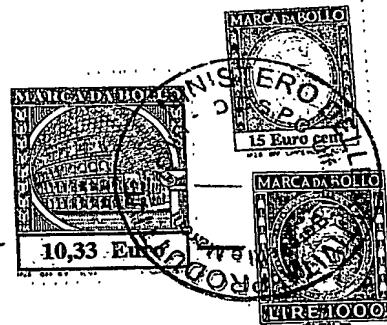
DATA DI RILASCIO

11/11/11

D. TITOLO: "Associazioni di agenti vasoprotettori e formulazioni che li contengono"

## L. RIASSUNTO

Vengono descritte combinazioni di agenti vasoprotettori utili per la prevenzione e la cura di danni vascolari indotti da eccesso di lipidi plasmatici.



## M. DISEGNO

7068 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

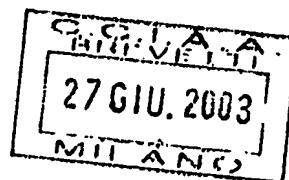
FM/mgg "ASSOCIAZIONI DI AGENTI VASOPROTECTORI E FORMULAZIONI

**CHE LI CONTENGONO"**

2003A001313

a nome : INDENA S.p.A.

con sede in : Milano



\* \* \*

**CAMPO DELL'INVENZIONE**

La presente invenzione riguarda combinazioni di agenti vasoprotettori utili per la prevenzione e la cura di danni vascolari indotti da eccesso di lipidi plasmatici.

Le combinazioni dell'invenzione riducono il tasso ematico di colesterolo e di trigliceridi e proteggono simultaneamente la parete vascolare dal danno indotto da sovra-produzione di radicali liberi e forme ossidate del colesterolo, rafforzando la parete vascolare.

**DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE**

La presente invenzione riguarda associazioni di agenti vasoprotettori e composizioni che comprendono dette associazioni.

La patologia arteriosclerotica non è solo legata all'assetto lipidico ma è un fenomeno molto più complesso per cui l'apporto di azioni sinergiche concernenti la protezione vascolare e l'abbattimento della sovra-produzione di radicali liberi è di grande interesse terapeutico. Le malattie cronico degenerative quali quelle cardiovascolari non hanno infatti un'unica origine; certamente tassi elevati di trigliceridi e di colesterolo con un alterato rapporto delle frazioni lipoproteiche accompagnati da ipertensione provocano danni vascolari rilevanti con prognosi spesso infausta; da qui la necessità di

abbassare i livelli di colesterolo e trigliceridi plasmatici rafforzando e proteggendo nello stesso tempo la parete arteriosa.

Si è ora trovato che questo obiettivo può essere vantaggiosamente raggiunto associando agenti vasoprotettori dotati di diversi meccanismi di azione.

L'invenzione riguarda in particolare composizioni farmaceutiche, dietetiche o nutrizionali comprendenti:

- uno o più policosanoli, in forma libera o esterificata, allo stato puro o estratti che li contengono;
- tocotrienolo e/o licopene, preferibilmente tocotrienolo;
- uno o più oligomeri procianidolici complessati con fosfolipidi;
- un olio vegetale ricco in acidi grassi  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 insaturi.

L'attività ipocoolesterolemizzante o più in generale anti-aterosclerotica di ognuno dei componenti l'associazione è nota, ma solo attraverso il loro uso associato è possibile ottenere effetti terapeutici o preventivi di particolare rilevanza.

Così, ad esempio, l'uso e la preparazione di oligomeri procianidolici complessati con fosfolipidi come agenti anti-aterosclerotici sono stati descritti in WO 99/29331.

I policosanoli, così come gli acidi grassi  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 insaturi, sono da tempo oggetto di studi nel settore cardiologico e cardio-vascolare in genere (*Int J Clin Pharm Res* 1994;14:27-33 e *Ann. Intern. Med.* 1999;130:554-62, rispettivamente) mentre il tocotrienolo e il licopene, appartenenti alla famiglia dei carotenoidi, sono stati estensivamente studiati come agenti capaci di impedire la lipoperossidazione e la formazione di radicali liberi, oltre che

come chemio-preventivi (Clin. Biochem 1999;32:309-19). —

I policosanoli impiegati in accordo con l'invenzione sono alcoli alifatici lineari a lunga catena, tipicamente alcoli lineari da 24 a 30 atomi di carbonio, ottenibili per saponificazione di cere da materiali di origine vegetale quali olive, grano, riso, canna da zucchero ed altre fonti; questi composti possono essere usati in forma libera o esterificati con acido ferulico od altri cinnamati variamente sostituiti sulla porzione fenilica, quali ad esempio i p-NO<sub>2</sub>, p-OH, e m-Cl cinnamati.

Gli oligomeri procianidolici utilizzabili secondo l'invenzione possono essere ottenuti da *Vitis vinifera*, *Camellia sinensis*, *Aesculus hippocastanum*, *Olea europea*.

L'olio vegetale è preferibilmente scelto fra olio di *Enothera biennis*, di *Ribes nigrum* o di *Portulaca oleracea*, più preferibilmente olio di *Enothera biennis*. Gli acidi grassi ω-3, ω-6 insaturi presenti in tali oli possono essere eventualmente trasformati nei corrispondenti esteri alchilici, in particolare nei corrispondenti etilesteri, per transesterificazione, ad esempio per trattamento dell'olio con etanolo ed H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in presenza di benzene per eliminare l'acqua in miscela azeotropica.

Le composizioni dell'invenzione possono inoltre contenere luteolina come tale o in forma di 7,3',4'-idrossietil derivati.

I prodotti di questa invenzione possono contenere da 5 e 30 mg, preferibilmente 15 mg, di policosanoli, da 1 a 50 mg di tocotrienolo o licopene, preferibilmente 8 mg, da 100 a 320 mg di proantocianidine complessate con fosfolipidi e da 150 a 300 mg di oli vegetali, per forma di dosaggio unitario.

20 Pazienti affetti da iperlipidemia essenziale con placche carotidee

sono stati trattati con una formulazione dell'invenzione avente la seguente composizione:

Policosanoli da riso (70% in policosanoli)		15 mg
Tocotrienolo		14 mg
Oligomeri procianidolici/fosfolipidi		320 mg
Olio di <i>Enothera biennis</i>	q.b. a	500 mg

Dopo due mesi di trattamento con due capsule/die, i pazienti hanno avuto una normalizzazione dei parametri lipidici ed un miglioramento dello stato di placca accertato con EcoDoppler.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione in maggior dettaglio:

#### Esempio I

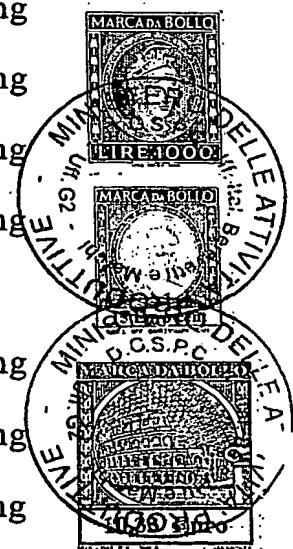
Policosanoli da olio di sansa o riso		15 mg
Tocotrienolo		14 mg
Oligomeri procianidolici/fosfolipidi		320 mg
Olio di <i>Enothera biennis</i>	q.b. a	500 mg

#### Esempio II

Policosanoli da olio di sansa esterificati con acido ferulico		30 mg
Tocotrienolo		14 mg
Oligomeri procianidolici/fosfolipidi		250 mg
Olio di <i>Enothera biennis</i>	q.b. a	500 mg

#### Esempio III

Ferulato di ottacosanoile		12 mg
Tocotrienolo		12 mg
Epigallocatechingallato/fosfatidilcolina 1:1	-	250 mg
Eicosapentanoato di etile	q.b. a	500 mg



Esempio IV

Policosanoli da olio di sansa o riso	15 mg
Tocotrienolo	14 mg
Oligomeri procianidolici/fosfolipidi	250 mg
Olio di <i>Enothera biennis</i>	q.b. a 500 mg

RIVENDICAZIONI

1. Composizioni farmaceutiche, dietetiche o nutrizionali comprendenti:
  - uno o più policosanoli, in forma libera o esterificata, allo stato puro o estratti che li contengono;
  - tocotrienolo e/o licopene;
  - oligomeri procianidolici complessati con fosfolipidi;
  - olio vegetale ricco in acidi grassi  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 insaturi.
2. Composizioni secondo la rivendicazione 1, in cui l'olio vegetale è scelto fra olio di *Enothera biennis*, di *Ribes nigrum* o di *Portulaca oleracea*.
3. Composizioni secondo la rivendicazione 2 in cui l'olio vegetale è olio di *Enothera biennis*.
4. Composizioni secondo una o più delle rivendicazioni 1-3 contenenti inoltre luteolina come tale o in forma di 7,3',4'-idrossietil derivati.
5. Composizioni secondo una o più delle rivendicazioni 1-4 in cui i policosanoli sono esterificati con acido ferulico od altri cinnamati variamente sostituiti.
6. Composizioni secondo una o più delle rivendicazioni 1-5 in cui gli oligomeri procianidolici provengono da *Vitis vinifera*, *Camellia sinensis*, *Aesculus hippocastanum*, *Olea europea*.
7. Composizioni secondo una o più delle rivendicazioni 1-6 comprendenti da 5 a 30 mg di policosanoli, da 1 a 50 mg di tocotrienolo o licopene, da 100 a 320 mg di proantocianidine complessate con fosfolipidi, da 150 a 300 mg di olio vegetale, per unità di dosaggio.
8. Uso di una combinazione di:
  - uno o più policosanoli, in forma libera o esterificata, allo stato puro o

estratti che li contengono;

- tocotrienolo e/o licopene;
- oligomeri procianidolici complessati con fosfolipidi;
- olio vegetale ricco in acidi grassi  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 insaturi;

per la preparazione di composizioni farmaceutiche, dietetiche o nutrizionali ipocolesterolemizzanti e/o anti-aterosclerotiche.

Milano, 27 giugno 2003

Il Mandatario  
(Bianchetti Marina)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

*M.Bianchetti*



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**